Aus der Medizinischen Klinik der Universität Marburg
Direktor Professor Dr. Schwenkenbecher

Über die Abhängigkeit der Kreatin-Kreatininausscheidung des Menschen vom vegetativen Nervensystem und Säurebasenhaushalt

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der
Zahnheilkunde
der hohen medizinischen Fakultät der Universität Marburg
vorgelegt von Gerhard Hänel Zahnarzt aus Kassel

Marburg 1931

Druck Riehm & Co., Kassel

Angenommen von der medizinischen Fakultät Marburg

am 29. März 1931

Gedruckt mit Genehmigung der Fakultät

Referent Professor Dr. Schwenkenbecher

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Einleitung

Trotz zahlreicher experimenteller Arbeiten über den Kreatin — Kreatininstoffwechsel des menschlichen Organismus sind wir noch keineswegs hinreichend über diese Stoffe unterrichtet. — Beide sind wohl als Abbauprodukte von Eiweißkörpern anzusehen. Während dem Kreatin eine bestimmte, noch nicht sicher erkannte Funktion im Körper zukommt, ist das Kreatinin ein echter Schlackenstoff. Das beweisen die Versuche mehrerer Autoren, die nach Kreatiningaben das zugeführte Kreatinin fast restlos im Harn wiederfanden. Chemisch ist das Kreatinin das Anhydrid des Kreatins. Kreatin ist leicht in Kreatinin überzuführen. In einer Lösung die dem Säuregehalt der lebenden Gewebe entspricht, gehen nach Hahn und Mayer in 24 Stunden annähernd 1,3% des Kreatins in Kreatinin über. Kreatin findet sich in allen Organen, hauptsächlich jedoch ist es an die Muskulatur gebunden. Das Kreatinin wurde 1844 von Pettenkofer im Harn entdeckt. Es ist ein regelmäßiger und konstanter Bestandteil des Urins. Die ausgeschiedene Menge wird bei jedem Menschen verschieden gefunden. Zuerst nahm Folin an, daß die ausgeschiedene Kreatininmenge mit dem Uörpergewicht in Zusammenhang stehe. Shaffer hatte als erster die Ansicht, daß die Menge des Kreatinins im Harn von der Entwicklung der Muskulatur abhängig sei. Diese Annahme fand eine Bestätigung durch die Untersuchung von Bürger. Bei vergleichenden Körpermessungen fand er die Kreatininausscheidung kräftiger Leute größer als die von muskelschwachen. Die Annahme des Zusammenhanges von Muskulatur und Kreatininausscheidung ließ einige Autoren auf den Gedanken kommen, die Ausscheidung des Kreatinins im Harn bei Leuten, die an Muskelerkrankungen litten, zu untersuchen. So fanden z. B. Myers und Benedikt eine sehr geringe Kreatininausscheidung bei zwei alten Frauen, die an allgemeiner Muskelschwäche litten. Gleiche und ähnliche Ergebnisse hatten auch andere Autoren bei ihren Untersuchungen Zu einer völligen Uebereinstimmung haben derartige Versuche jedoch nicht geführt. Daran dürfte wohl zum Teil schuld sein, daß die Kreatininausscheidung individuell sehr verschieden ist.

Zum ersten Mal brachten Pekelharing und van Hoogenhuyze den Kreatingehalt der Muskulatur mit dem Muskeltonus in Zusammenhang. Sie kamen zu dieser Annahme durch die Beobachtung, daß bei Gaben von Tetrahydronaphtylamin, Coffein, Adrenalin, Veratrin, Nikotin und $CaCl_2$ die Muskulatur der zu den Versuchen gebrauchten Kaninchen einen größeren Kreatingehalt aufwies als normalerweise. Allerdings prüften sie nicht nach, ob die Veränderung der Muskulatur, die bei Anwendung dieser Gifte eintritt, dem normalen Tonus der Muskulatur entspricht. Wohl aber ist die Einwirkung dieser Gifte auf den Sympathikus bewiesen. Die genannten Autoren gingen aus von der Annahme de Boers, daß der Tonus der Muskulatur abhängig ist von der sympathischen Innervation. Ob diese Annahme de Boers richtig ist, wird auch heute noch ebenso umstritten wie verteidigt Es wäre wohl denkbar, daß eine direkte Muskelveränderung bei Anwendung der Gifte eintritt, die nicht über den Umweg des Sympathikus zustande kommt.

Einige Autoren kamen zu demselben Ergebnis wie Pekelharing und van Hoogenhuyze. Zuerst schloß sich auch Rieẞer der Annahme der beiden holländischen Forscher an. Am Kaninchen untersuchte er den

Einfluß von Tetrahydro — ß — Naphtylamin und Coffein und fand in den betreffenden Muskeln eine deutliche Zunahme des Kreatins. Rießer nennt die Kreatinmenge der Muskeln den „Ausdruck, der die Muskulatur treffenden zentralsympathischen Impulse". In der gleichen Arbeit stellte er auch bei Einwirkung des Adrenalins Kreatinvermehrung im Muskel fest. Während Pekelharing und van Hoogenhuyze über den Sympathikus auf die gesamte Muskulatur einwirken wollten, untersuchten Kuré, Maeda und Toyama den Kreatingehalt des Zwerchfells allein; und zwar verglichen sie die normale Zwerchfellhälfte mit der, deren sympathische Innervation unterbrochen war. Auf operativem Weg wurde der Sympathikusast, der die eine Zwerchfellhälfte versorgt, durchtrennt. Bei der daraufhin folgenden Untersuchung stellten sie fest, daß der Kreatingehalt der der sympathischen Innervation beraubten Zwerchfellhälfte gegenüber der normalen verringert war. Bei Ausschaltung der sympathischen Fasern des ganzen Zwerchfells, war auch der Kreatingehalt der gesamten Zwerchfellmuskeln herabgesetzt. Bei einer Durchschneidung der motorischen Nerven des Zwerchfells, die zu einem Ueberwiegen der sympathischen Innervation führte, fanden sie dagegen eine deutliche Zunahme des Kreatingehaltes der Zwerchfellmuskeln. In einem weiteren Versuch exstirpierten sie sowohl die motorischen, wie auch die sympathischen Nervenfasern eines Zwerchfells. Eine bedeutende Differenz zwischen diesem und dem Zwerchfell, dem lediglich die sympathische Innervation genommen war, ließ sich nicht feststellen. Aus diesen Versuchsergebnissen schließen sie auf einen innigen Zusammenhang zwischen dem Sympathikustonus und dem Kreatingehalt der Muskeln. Weiterhin fand Schönfeld den Kreatingehalt von Froschmuskeln, die lange Zeit in hypnotischer Starre gehalten waren, vermehrt. Auch hier ist nicht mit Sicherheit bewiesen, ob die hypnotische Starre dem natürlichen Tonus entspricht. Eine weitere Arbeit, die die Annahme Pekelharings und van Hoogenhuyzes bestätigt, ist die von Alexander Palladin und Kudrjawzeff über die Kreatinausscheidung unter dem Einfluß der Kühlung. Die Kühlung soll durch eine sympathische Erregung eine Wirkung auf die tonische Tätigkeit der Muskeln ausüben. Auch hier resultierte eine deutliche Vermehrung des Muskelkreatins.

Eine Reihe von Autoren konnte sich diesen Ergebnissen nur teilweise anschließen. So kam auch Rießer in neuen Untersuchungen mit Hamann zu einem anderen Ergebnis als in seiner ersten Arbeit. Ebenfalls im Tierversuch am Kaninchen konnten sie weder mit Veratrin, noch mit Coffein, Rhodaniden und $Ca\,Cl_2$ eine Vermehrung des Muskelkreatins feststellen. Pekelharing hatte besonders Wert auf die Kreatinvermehrung gelegt, die bei der Enthirnungsstarre bei Katzen eintritt (Sherrington) Sein Ergebnis fand jedoch in gleichen Versuchen, die Dußer de Barenne und Cohen Tervaert anstellten, keine Bestätigung.

In einer weiteren Arbeit, die sich mit der Frage nach dem Kreatingehalt der Muskeln beschäftigt, stellte Rießer fest, daß gerade die tonischen Muskeln, die weniger für tonische Kontraktionen geeignet sind, einen höheren Kreatingehalt besitzen, als die glatten Muskeln, die vor allem für die tonische Tätigkeit in Frage kommen. Das gleiche Ergebnis hatte Beker. Rießer selbst läßt zwar den Befund der Kreatinvermehrung, wie er sie in seinen ersten Versuchen und ferner Pekelharing nach sympathisch zentralerregenden Giften fand, gelten, läßt aber die

Frage offen, ob es sich dabei um eine wirkliche Tonussteigerung auf dem Umweg über den Sympathikus gehandelt hat.

Eine Arbeit, die auf den Muskeltonus und seinen Zusammenhang mit dem Kreatininstoffwechsel besonders eingeht, ist die von Pekelharing und Harking. Sie untersuchten zunächst die normale Kreatininausscheidung eines jungen Mannes. Dieser stand dann vier Stunden in straffer, militärischer Haltung. Die nach diesen vier Stunden ausgeschiedene Kreatininmenge zeigte der normalen Ausscheidung gegenüber eine bedeutende Vermehrung. Diesem Ergebnis entspricht die Tatsache, daß dieselben Forscher im Schlaf, in dem der Tonus der Muskeln verringert ist, die Kreatininausscheidung herabgesetzt fanden.

Meyer machte einige Untersuchungen an Patienten mit krankhaft gesteigertem Tonus. So fand er bei einem Patienten, der an einer hochgradigen Nackensteifheit litt, eine bedeutende Vermehrung der Kreatininausscheidung.

Alle diese Beobachtungen sprechen für die Annahme Pekelharings, daß das Kreatin in einem Zusammenhang mit dem Muskeltonus steht. Ihr widerspricht eine Arbeit Bürgers, der beim postencephalitischen amyostatischen Symptomenkomplex mit ausgesprochener Rigidität der Muskeln eine erhöhte Kreatininausscheidung vermißte.

Den Weg durch Pharmaka auf den Muskeltonus einzuwirken und damit eine Aenderung im Kreatingehalt der Muskulatur zu erzielen, haben wohl zuerst Pekelharing und van Hoogenhuyze beschritten. Aber wie schon oben gesagt, ist die Frage noch nicht geklärt, ob es sich bei der durch die Gifte erlangten Zustandsänderung der Muskeln um eine dem natürlichen Tonus entsprechende Muskelkontrakton handelt. Wie oben angeführt fanden Pekelharing und van Hoogenhuyze unter der Einwirkung von „Tonus“erregenden Giften den Kreatingehalt der Muskeln erhöht, während andere Forscher wie Rieβer keine Zunahme fanden.

Noch einige andere Autoren befaßten sich mit dem Kreatin-Kreatininstoffwechsel unter dem Einfluß einiger Gifte. Bei ihren Untersuchungen über den Eiweißstoffwechsel unter dem Einfluß des Adrenalins achteten Palladin und Tichwinskaja besonders auf die Ausscheidung von Kreatinin. Sie machten den Versuchstieren (Kaninchen) Adrenalineinspritzungen und zwar mit täglich erhöhten Dosen (0,5—4,0 mg auf das kg Körpergewicht bezogen). Die Versuche ergaben, daß das Adrenalin auf die Kreatininausscheidung wirkungslos blieb. Anders war es jedoch, als sie den Kaninchen das Adrenalin zwei mal täglich in schnell erhöhten Dosen injizierten. Diese Injektionen führten zu einer verstärkten Ausscheidung von Kreatinin.

Ein anderes Gift, das auf den Sympathikus wirkt, war in seiner Beeinflussung der Kreatininausscheidung Gegenstand der Untersuchung von Brogsitter und Dreyfuß. Sie untersuchten den Einfluß von Atropin, das durch seine den Vagus hemmende Wirkung zu einer Hypertonie des Sympathikus führt. Sie beobachteten zunächst die normale Ausscheidung von vier Gramm Kreatinin, das peroral in Substanz gegeben wurde. Bei diesen Versuchen verglichen sie die Ausscheidung des Kreatinins bei einer Gabe von Atropin und ohne eine solche. Die Versuche ohne Atropin ergaben, daß der Körper sich rasch des zugeführten Kreatinins zu entledigen suchte. Sofort nach der Gabe von Kreatinin waren die absoluten Zahlen erhöht. Bis 4 Uhr p. m. nahmen sie an

Größe ab, dann stiegen die Werte wieder beträchtlich, so daß nach vierundzwanzig Stunden die Hauptmenge des zugeführten Kreatinins ausgeschieden war. Bei einer gleichzeitigen Verabreichung von Kreatinin und Atropin waren die bis zwei Uhr p. m. ausgeschiedenen Mengen Kreatinins viel kleiner. Dann kam rasch der Ausgleich. Um acht Uhr p. m. war die Differenz nur noch 730 mg. Durch den noch hinzukommenden Nachtwert wird eine größere Kreatininausscheidung in vierundzwanzig Stunden erreicht als in den Versuchen ohne Atropin. Ohne Atropin war die Hauptmenge der Kreatiningabe in vierundzwanzig Stunden fast vollständig ausgeschieden. Bei Atropingabe waren nur in der Zeit, in der das Atropin wirkte, die Portionen etwas kleiner. Bis zum nächsten Morgen war die ganze Gabe ausgeschieden. Daraus folgt, daß Atropin die Tendenz des Körpers, das Kreatinin rasch auszuscheiden, nicht beträchtlich hemmen kann. Aus der Tatsache, daß die Kreatininausscheidung zur Zeit der Atropinwirksamkeit stockte, folgt, daß Atropin in seiner hemmenden Tendenz stärker ist als das Bestreben des Organismus, sich des Kreatinins möglichst schnell zu entledigen. Dieser Befund steht im Gegensatz zu der Annahme Pekelharings. Danach hätte man erwartet, daß Atropin durch seine indirekt steigernde Wirkung auf den Sympathikus eine eindeutig vermehrte Ausscheidung des Kreatinins in vierundzwanzig Stunden veranlaßt hätte. Allgemein findet man die Angabe in der Literatur, daß die ausgeschiedene Kreatininmenge bei verschiedenen Menschen eine verschieden große ist, aber bei jedem einzelnen eine bestimmte konstante Größe besitzt und gänzlich unabhängig ist von der täglichen Urinmenge.

Die leichte Ueberführbarkeit des Kreatins in Kreatinin bei saurer Reaktion ließ die Frage aufkommen, ob der Säurebasenhaushalt des Körpers Einfluß auf den Kreatin-Kreatininstoffwechsel hat. So wie in vitro ein Uebergang des Kreatins in Kreatinin in strenger Abhängigkeit von der Wasserstoffzahl des Lösungsmittels stattfindet, so läßt sich annehmen, daß auch im Blut und Gewebe bei Aenderungen der Aciditäts- und Pufferverhältnisse eine Umbildung von Kreatin in Kreatinin eintreten muß. Man nahm deshalb an, eine Alkalose würde das Auftreten von Kreatin im Harn herbeiführen. Schon bei Voit findet sich die Angabe, daß im alkalischen Harn nur Spuren von Kreatinin, dagegen viel Kreatin zu finden sei. Umgekehrt trete im sauren Harn nur Kreatinin und wenig Kreatin auf. Bei der Bestimmung des Kreatinins spielt die leichte Umwandlung von Kreatin in Kreatinin bei saurer Reaktion eine hervorragende Rolle, auf die ich später noch eingehen werde. Underhill und Baumann untersuchten den Einfluß der Acidose auf die Kreatinurie. Die Acidose erzeugten sie durch Hafer und Kornfütterung beim Kaninchen. Es trat daraufhin eine Kreatinurie ein, die bei Infusion von Alkali wieder verschwand. „Trotzdem kann die Acidose nicht für die verschiedenen Formen von Kreatinurie verantworlich gemacht werden." Denis und Minot konnten bei Frauen und Kindern keinen wesentlichen Einfluß von Alkaligaben auf die Kreatinurie finden.

Eine neuere Arbeit auf diesem Gebiet liegt von Otto Rießer und Carlo Brentano vor. Sie beschäftigten sich mit Versuchen am Kaninchen über die Entstehung der Kreatinurie. Diese ist ihrer Ansicht nach der Ausdruck einer gesteigerten Kreatinneubildung. Bei der Untersuchung der Einwirkung von Acidose und Alkalose auf die Kreatinausscheidung

fanden sie, daß der Grad der Kreatinurie unabhängig ist vom Grad der Acidose. Die Acidose riefen sie hervor durch tägliche zweimalige Injektion von NH_4Cl. Sie bekamen daraufhin eine deutliche Kreatinurie. Jedoch bei fortschreitender Acidose ging die Kreatinurie erheblich zurück und verschwand schließlich sogar ganz. Die Versuchsergebnisse formulieren sie folgendermaßen: „Es können bei Acidose beträchtliche Steigerungen der Kreatinurie vorkommen, sie können aber auch ausbleiben." Wie bei Acidose nach anfänglicher Kreatinurie allmählich die Kreatinausscheidung verschwinden kann, so nahm auch unter Alkali die Kreatinurie wieder ab. Hierdurch betrachten sie als erwiesen, daß Kreatinurie die Folge einer Acidose sein kann. Bei krankhaft bedingter Acidose, wie sie z. B. bei Diabetikern auftritt, fanden Bürger und H. Machwitz, daß bei hochgradiger Acidose Kreatin ohne Kreatinin im Harn ausgeschieden wurde. Daraus schlossen sie, daß die Acidose auf das Auftreten von Kreatin im Harn einen bestimmenden Einfluß haben muß.

Bei allen in der Literatur vorliegenden Angaben, die entweder den Kreatingehalt der Muskulatur oder die Größe der Kreatininausscheidung im Urin nach Gabe verschiedener Pharmaka betreffen, ist es nie völlig ersichtlich, ob es sich hierbei nicht um eine direkte Wirkung der Pharmaka auf den Kreatin-Kreatininstoffwechsel handelt, oder ob die Veränderung der Größe der Kreatininausscheidung auf dem Umweg über das autonome Nervensystem zustande gekommen ist. Um dieser Frage näher zu kommen, ferner um gleichzeitig zu sehen, ob die Menge der Harnkreatinkörper nicht in irgend einem Zusammenhang mit der Größe der täglichen Harnmenge steht, und zuletzt um zu prüfen, ob Umstimmungen des Säure-Basenhaushaltes des Organismus im Sinne einer Acidose und Alkalose einen Einfluß auf die Größe der Gesamtkreatinin- und Kreatinausscheidung gewinnen können, wurde in der vorliegenden Arbeit der Einfluß des Atropins, Adrenalins, Diuretins, Coffeins untersucht. Acidose und Alkalose wurden hervorgerufen durch Gaben von Natriumbikarbonat und Ammoniumchlorid. Da die meisten Untersuchungen bisher am Tier angestellt wurden, habe ich es für notwendig gehalten, zu diesen Versuchen den lebenden Menschen heranzuziehen, um einwandfrei festzustellen, ob unter den genannten Bedingungen beim Menschen Veränderungen in der Kreatininausscheidung eintreten.

Methodik

Die Versuche wurden an Rekonvaleszenten gemacht, deren Krankheit lange abgelaufen oder so gebessert war, daß keine Allgemeinbeeinträchtigung mehr bestand. Außerdem machte ich Selbstversuche. Es wurde genauestens die in vierundzwanzig Stunden ausgeschiedene Urinmenge gemessen und ihr spezifisches Gewicht festgestellt. Außerdem wurde der Urin auf Eiweiß, Zucker und Aceton untersucht und auf seine Reaktion geprüft. Fand sich Eiweiß oder Aceton, so wurden sie durch Kochen entfernt, da sie störend wirken bei der Jaffé'schen Reaktion.

Die Kreatininmenge bestimmte ich nach Folin folgendermaßen: 1 ccm Harn pipettierte ich in ein 50 ccm Meßkölbchen, versetzte ihn mit 1,5 ccm Pikrinsäurelösung 1,2%ig und 0,5 ccm 10%iger Natronlauge. Diese Lösung

ließ ich fünf Minuten stehen und füllte dann auf 50 ccm mit destilliertem Wasser auf. Im Kolorimeter von Leitz verglich ich die so erhaltene Färbung mit einer $^1/_2$ Normal-Kaliumbichromatlösung. Aus einer Kurve, die durch Eichung der Kaliumbichromatlösung mit reinen Kreatininlösungen verschiedenster Konzentration gewonnen war, konnte ich die Kreatininmenge, die in 1 ccm Harn vorhanden war, ablesen. Durch Multiplikation mit der Menge des in vierundzwanzig Stunden ausgeschiedenen Harns erhielt ich die Menge des präformierten Kreatinins. Um das Gesamtkreatinin zu bestimmen, ging ich folgendermaßen vor: 10 ccm Harn + 5 ccm Normal HCl erwärmte ich drei Stunden im Wasserbad von 80°. Nach dieser Zeit versetzte ich die Lösung in einem 20 ccm-Kolben mit 5 ccm Normal-Natronlauge und füllte mit destilliertem Wasser auf 20 ccm auf. Von dieser Lösung nahm ich 2 ccm und verfuhr mit ihnen genau wie bei der Bestimmung des präformierten Kreatinins. Durch Multiplikation des letzteren Wertes mit der vierundzwangig-stündigen Urinmenge erhielt ich das Gesamtkreatinin des Harns. Die Differenz zwischen Gesamtkreatinin und präformiertem Kreatinin multipliziert mit 1,27 ergab den Kreatingehalt des Urins.

Versuche

Um einen Vergleich für meine Versuchsergebnisse zu haben, habe ich die normale Kreatin- Kreatininausscheidung bei den Patienten und bei mir festgestellt. Deshalb bringe ich zunächst eine tabellarische Uebersicht über die normale Ausscheidung. Eingetragen in die Tabelle wurden das Datum des Versuchstages, die Menge, das spezifische Gewicht, die Gesamtkreatininausscheidung und die Kreatinausscheidung, falls eine solche auftrat. Die Versuchspersonen waren dabei tagsüber auf, leisteten aber keine besondere körperlich anstrengende Arbeit. Bei der Ernährung wurde nur darauf gehalten, die tägliche Fleischzufuhr gering zu halten (unter 200 g täglich). Eine völlig fleischfreihe Ernährung erschien uns nicht notwendig.

B. W.

Datum	Urin		
	Menge i. ccm	Sp. Gewicht	Ges. Kreatinin i. mg
30. 6.	950	1017	1159
1. 7.	900	1016	999
2. 7.	750	1029	907,5
3. 7.	850	1022	1147
4. 7.	700	1023	945

K. E. im Mittel 1031

Datum	Urin		
	Menge i. ccm	Sp. Gewicht	Ges. Kreatinin i. mg
13. 8.	750	1015	912
14. 8.	650	1011	578
15. 8.	560	1013	504
16. 8.	625	1011	550

Im Mittel 638

M. E.

Datum	Urin		
	Menge i.ccm	Sp. Gewicht	Ges. Kreatinin i.mg
8. 8.	1170	1024	1298
9. 8.	1370	1015	1328
10. 8.	1300	1017	1339
11. 8.	790	1027	1271
12. 8.	1500	1015	1320
13. 8.	1040	1025	895
14. 8.	1100	1018	902
15. 8.	1330	1016	1050

Selbstversuch im Mittel 1235

Datum	Urin		
	Menge i.ccm	Sp. Gewicht	Ges. Kreatinin i.mg
5. 8.	1170	1026	2059
6. 8.	1180	1026	2076
7. 8.	1710	1026	2154
8. 8.	2650	1021	2067
9. 8.	860	1030	2322

im Mittel 2135

Die von mir gefundenen Normalwerte entsprechen der auch von anderen Untersuchern festgestellten Ausscheidungsgröße des Kreatinins beim gesunden Menschen. (Shaffer, desgleichen Palmer, Means und Gamble). Da es bei der vorliegenden Fragestellung nicht interessiert, wurde auf die Errechnung des Kreatininkoefizienten verzichtet. Die tägliche Menge des Harnkreatinins läßt gewisse Schwankungen erkennen. Es findet sich daher der Mittelwert am Schluß jeder Tabelle angeführt. Kreatin wurde von keiner der Versuchspersonen ausgeschieden.

Nachdem die normale Ausscheidung einige Tage lang beobachtet worden war, wurde den Versuchspersonen das Pharmakon gegeben. Die Dosierung war in den einzelnen Versuchsserien die gleiche. Zwischen die einzelnen Versuchsserien wurde für gewöhnlich eine Pause von mehreren Tagen eingeschaltet, um die Wirkungen der einzelnen Medikamente abklingen zu lassen. Der Uebersicht wegen bringe ich die folgenden Tabellen nach den verabreichten Pharmaka geordnet. Aus den Daten ist ersichtlich, in welchen zeitlichen Zwischenräumen die Untersuchungen vorgenommen wurden. Ich beginne mit den Tabellen über die Ausscheidung von Kreatin-Kreatinin unter dem Einfluß des Adrenalins. Injiziert wurde 3 mal täglich 1 ccm einer 1‰ Lösung. Der Harn behält seine saure Reaktion. Ich lasse zunächst die Tabellen folgen.

Adrenalin

B. W.

Datum	Urin			
	Menge i.ccm	Spez. Gewicht	G. Kreat. i.mg	Kreatin i.mg
25. 8.	1100	1014	1100	
26. 8.	1650	1013	1287	
27. 8.	1700	1018	2082	148,5

Normalwert 1031 im Mittel 1623

K. E.

Datum	Urin		
	Menge i.ccm	Spez. Gewicht	Ges. Kreatinin i.mg
29. 8.	500	1022	1265
30. 8.	500	1027	1185
31. 8.	530	1023	1499
1. 9.	760	1017	1089
2. 9.	980	1010	793
3. 9.	1080	1015	626

im Mittel 1038
Normalwert 638

Selbstversuch

Datum	Urin		
	Menge i.ccm	Spez. Gewicht	Ges. Kreatinin i.mg
2. 9.	850	1026	2496
3. 9.	900	1027	1665
4. 9.	1050	1026	2488

im Mittel 2216
Normalwert 2135

Wie wir aus den oberen Tabellen ersehen, erzielten wir durch Injektion von drei mal täglich 1 mg Adrenalin in allen Fällen eine bedeutende Vermehrung der Gesamtkreatininausscheidung. So sehen wir bei dem Pat. B. W., daß die ausgeschiedenen Gesamtkreatininwerte von Tag zu Tag ansteigen und daß es am dritten Versuchstag zu einem Auftreten von Kreatin im Harn kommt. Bei K. E. trat namentlich in den ersten Tagen der Adrenalinverabreichung eine erhebliche Kreatininmenge auf, die am fünften und sechsten Tag wieder zu normalen Werten abfällt. Ebenso konnte im Selbstversuch ein deutliches Ansteigen der Kreatininausscheidung beobachtet werden.

Diese von uns gefundenen Resultate decken sich ganz mit den von Rieβer, Pekelharing, van Hoogenhuyze, Palladin und Tichwinskaja am Kaninchen erhobenen Befunden. Auch in der Erklärung der Erscheinung der gesteigerten Kreatininausscheidung möchten wir uns der Ansicht von Pekelharing und van Hoogenhuyze anschließen, daß es sich hierbei um eine Wirkung des sympathischen Nervensystems handelt. Nur möchten wir nicht so weit gehen, daß wir die Wirkung in einer Tonussteigerung der Muskulatur erblicken, die dann ihrerseits zu einer vermehrten Bildung und Ausscheidung von Kreatinin führen soll. Wissen wir doch heute trotz zahlreicher Untersuchungen über die Tonusfrage noch nichts Bestimmtes, denn den Untersuchungen Pekelharings, van Hoogenhuyzes und anderer Forscher, die einen Zusammenhang zwischen Tonussteigerung und Erhöhung der Kreatininausscheidung annehmen, stehen ebenso viele Arbeiten gegenüber, in denen ein solcher Zusammenhang abgelehnt wird. Hier ist besonders noch einmal auf die Arbeit Rieβers hinzuweisen, daß die sarkoplasmareichen, der tonischen Funktion dienenden Muskeln einen deutlich geringeren Kreatingehalt aufweisen, als die fibrillenreichen, rasch zuckenden Muskeln. Wir möchten, die durch Adrenalin erreichte Steigerung der Kreatininausscheidung auf eine Tonus-

steigerung des gesamten sympathischen Systems zurückführen, ohne über den Angriffspunkt der gesteigerten sympathischen Innervation etwas aussagen zu können.

Atropin

Das Atropin führt nach der Ansicht von Brogsitter und Dreyfuß durch Lähmung des Parasympathikus zu einem Ueberwiegen des Sympathikus. Wir müßten also nach der Gabe von Atropin nach den Ergebnissen der Adrenalineinwirkung annehmen, daß wir auch nach Atropin eine Erhöhung der Gesamtkreatininausscheidung erzielen würden. Daß wir mit unserer Vermutung recht behielten, zeigen die folgenden Tabellen.

B. W.

Datum	Urin			
	Menge i.ccm	Sp. Gewicht	Ges. Kreat. i.mg	Kreatin i.mg
20. 7.	1100	1013	1580	361
21. 7.	1250	1014	1150	31,7
22. 7.	1200	1013	1044	45,7
23. 7.	1100	1010	836	
24. 7.	1080	1012	874	
25. 7.	1300	1011	1040	33,2
26. 7.	1050	1012	1008	107,95
27. 7.	950	1010	1016	

K. E. im Mittel 1195 Normalwert 1031

Datum	Urin			
	Menge i.ccm	Sp. Gewicht	Ges. Kreat. i.mg	
4. 9.	760	1015	1117	
5. 9.	800	1017	1184	
6. 9.	540	1018	756	
7. 9.	760	1021	950	

M. E. im Mittel 1001 Normalwert 638

Datum	Urin			
	Menge i.ccm	Sp. Gewicht	Ges. Kreat. i.mg	
31. 8.	400	1020	1568	
1. 9.	620	1018	1250	
2. 9.	640	1024	1216	
3. 9.	800	1020	936	

Selbstversuch im Mittel 1242 Normalwert 1235

Datum	Urin			
	Menge i ccm	Sp. Gewicht	Ges. Kreat. i.mg	Kreatin i mg
27. 8.	1160	1024	2134	191,16
28. 8.	1200	1025	2136	411
29. 8.	880	1026	2015	156
30. 8.	1150	1026	2024	365
31. 8.	2600	1020	2028	337,8

im Mittel 2066 Normalwert 2135

In meinen Versuchsergebnissen erfolgt nach Atropin bei allen Versuchspersonen außer im Selbstversuch eine deutliche Steigerung der Gesamtkreatininausscheidung. Daneben sehen wir bei allen Versuchspersonen nach der Gabe von Atropin eine mehr oder weniger starke Kreatinurie. Uns kam es im Gegensatz zu Brogsitter und Dreyfuß nicht darauf an, den Verlauf der Kreatininausscheidung zu verfolgen, sondern wir wollten sehen, ob wir durch die Gabe von Atropin eine Steigerung der Kreatininausscheidung erreichen konnten, weil wir in dieser Vermehrung nach Atropin einen Beweis unserer Auffassung sehen, daß eine Tonuserhöhung im sympathischen Nervensystem zu einer vermehrten Kreatininausscheidung führt. Denn es ist nicht anzunehmen, daß zwei pharmakologisch so different wirkende Mittel wie Adrenalin und Atropin, direkt die Kreatin- und Kreatininausscheidung beeinflussen. Wohl aber wird die gleichsinnige Wirkung im Sinne einer Steigerung der Gesamtkreatininausscheidung verständlich, wenn man sie unter dem Gesichtspunkt der erhöhten sympathischen Innervation betrachtet. Adrenalin führt direkt zu einer Tonussteigerung des sympathischen Nervensystems und das Atropin tut dasselbe auf dem Wege der Lähmung des Parasympathikus.

Coffein

Als drittes Pharmakon gaben wir den Versuchspersonen Coffein in einer Dosis von drei mal täglich 0,2 g. Was die pharmakologische Wirkung des Coffeins betrifft, so wissen wir, daß es einmal eine allgemein erregende Wirkung auf das Zentralnervensystem ausübt, daß es weiterhin zentral erregend auf den Vagus einwirkt, in größeren Dosen aber peripher an den sympathischen Nervi accelerantes angreift. Es führt ferner zu einer Kontraktion der Splanchnikusgefäße. Zwei Wirkungen aber sind es vor allem, die uns veranlaßten, das Coffein den Versuchspersonen zu geben: einmal seine diuretische Wirkung und zweitens seine Wirkung auf die gesamte quergestreifte Muskulatur, die auf einer Steigerung der absoluten Leistungsfähigkeit beruht und in größeren Dosen eine vom Zentralnervensystem ausgehende tonische Kontraktion bewirkt.

K. E.

Datum	Urin		
	Menge i.ccm	Spez. Gewicht	Ges. Kreatinin i.mg
10. 9.	920	1015	469
11. 9.	730	1022	897
			im Mittel 683
			Normalwert 638

M. E.

Datum	Urin		
	Menge i.ccm	Spez. Gewicht	Ges. Kreatinin i.mg
5. 9.	1580	1010	1200
6. 9.	920	1016	966
7. 9.	900	1012	1080
8. 9.	740	1024	621
			im Mittel 933
			Normalwert 1235

Selbstversuch

Datum	Urin		
	Menge i.ccm	Spez. Gewicht	Ges. Kreatinin i.mg
5. 9.	1170	1026	2059
6. 9.	1110	1026	2076
7. 9.	1200	1027	2136
8. 9.	2650	1021	2067
9. 9.	2600	1020	2154

im Mittel 2098
Normalwert 2135

Wir konnten in unseren Versuchen keine Erhöhung der Kreatininausscheidung feststellen. Ebenso zeigte sich bei der von uns gewählten Dosis keinerlei diuretische Wirkung. Vielleicht war die gewählte Gabe überhaupt zu gering, um irgendeinen Einfluß auszuüben, denn nach seiner Wirkung auf die quergestreifte Muskulatur hätte man ja mit einer Vermehrung der Gesamtkreatininausscheidung rechnen können.

Diuretin

Viel ausgeprägter als beim Coffein ist die diuretische Wirkung des Diuretins, des Theobrominum natriosalizylicum, während die Wirkung auf Gefäße, Herz und Muskulatur fast die gleiche ist, wie die des Coffeins. Bei unseren Versuchen gaben wir drei mal täglich 0,5 g Diuretin.

B. W.

Datum	Urin			
	Menge i.ccm	Spez. Gewicht	Ges. Kreat. i.mg	Kreatin i.mg
12. 8.	950	1012	2261	108,5
13. 8.	800	1020	1984	
14. 8.	1100	1018	979	
15. 8.	1000	1014	1130	
16. 8.	1000	1013	1170	
17. 8.	1050	1016	1165	
18. 8.	1200	1021	1289	
19. 8.	1050	1016	1123	
20. 8.	1450	1013	1545	
21. 8.	1500	1013	1500	

Selbstversuch im Mittel 1500 Normalwert 1031

Datum	Urin			
	Menge i.ccm	Spez. Gewicht	Ges. Kreat. i.mg	Kreatin i.mg
24. 8.	1710	1026	2154	477
25. 8.	2300	1016	2162	
26. 8.	2150	1018	2107	

im Mittel 2141 Normalwert 2135

Bei B. W. erfolgt nach Gabe des Diuretins am ersten Tag eine starke Vermehrung in der Gesamtkreatininausscheidung, während im Selbstversuch trotz erheblich vermehrter Urinmengen keine Steigerung der Kreatininausscheidung eintritt. Außerdem sehen wir bei B. W. am ersten Tag eine deutliche Kreatinurie, die aber am zweiten Tag wieder verschwunden ist. Auch

im Selbstversuch kommt es beim Einsetzen des Diuretins zu einer ziemlich erheblichen Ausscheidung von Kreatin. Im Mittel sind die Ausscheidungswerte bei B.W. erhöht, während sie im Selbstversuch unverändert bleiben. Jedenfalls ist aus diesem Ergebnis zu sehen, daß die Größe der täglich ausgeschiedenen Harnmenge keinen Einfluß auf die Gesamtkreatininausscheidung hat. Dies Ergebnis entspricht den in der früheren Literatur gefundenen Angaben.

Acidose und Alkalose

Um nachzuprüfen, ob die Umstimmungen des Säure-Basenhaushaltes des menschl. Organismus im Sinne einer Acidose und Alkalose einen Einfluß auf die Größe der Kreatin-Kreatininausscheidung gewinnen kann, wurden experimentell acidotische und alkalotische Zustände erzeugt. Dies geschah einmal durch Gaben von 20 g Ammoniumchlorid bezw. durch die gleiche Dosis Natriumbikarbonat. Diese Kengen genügen, wie Behrend und Hopmann bewiesen haben, um die gewünschte Umstimmung im Organismus hervorzurufen. Wie weit die Gabe von Ammoniumchlorid auf die Kreatin-Kreatininausscheidung einwirkt, sehen wir aus den folgenden

B. W. Tabellen

Datum	Urin			
	Menge i.ccm	Spez. Gewicht	Ges. Kreat. i.mg	Kreatin i.mg
6. 8.	900	1021	1053	400
7. 8.	1600	1012	1184	121
8. 8.	1000	1018	840	127
9. 8.	1000	1012	780	50
10. 8.	1200	1018	1356	

K. E. Normalwert 1031 im Mittel 1062

Datum	Urin		
	Menge i.ccm	Spez. Gewicht	Ges. Kreatinin i.mg
26. 8.	1120	1011	425
27. 8.	960	1015	796

M. E. Normalwert 638 im Mittel 593

Datum	Urin		
	Menge i.ccm	Spez. Gewicht	Ges. Kreatinin i.mg
25. 8.	900	1022	1197
26. 8.	800	1022	936
27. 8.	1100	1021	1683
28. 8.	900	1022	1449

Selbstversuch Normalwert 1235 im Mittel 1316

Datum	Urin		
	Menge i.ccm	Spez. Gewicht	Ges. Kreatinin i.mg
18. 8.	2150	1019	2085
19. 8.	1380	1026	2346
20. 8.	2250	1019	2025
21. 8.	1180	1032	2135
22. 8.	1340	1020	2363

Normalwert 2135 im Mittel 2131

Wie aus den vorhergehenden Tabellen zu ersehen, ist der Einfluß der Acidose auf die Kreatin-Kreatininausscheidung in unseren Versuchen nicht deutlich zu erkennen. Die Versuchsergebnisse sind recht schwankend und lassen keine sicheren Schlüsse auf eine Aenderung des Kreatin-Kreatininstoffwechsels unter Einwirkung von Ammoniumchlorid zu. Wie Rieß er und Carlo Brentano fanden, kann durch eine Acidose Kreatinurie hervorgerufen werden, sie kann aber auch ausbleiben. Auch diese beiden Autoren sehen also das Auftreten von Kreatin nicht als eine unbedingte Folge der Acidose an. Bei B.W. ist das Auftreten von Kreatin im Harn immerhin ziemlich erheblich und bemerkenswert. Jedoch einen Beweis, daß Acidose unbedingt zu Kreatinurie führt, können wir in unseren Ergebnissen nicht erblicken, da bei den anderen Patienten bei derselben Gabe kein Kreatin im Harn gefunden wurde.

In genügend langem Abstand von der Versuchsserie mit Ammoniumchlorid gaben wir den Versuchspersonen 20 g Natriumbikarbonat. Der Urin zeigte sofort nach der Gabe eine deutliche alkalische Reaktion. Die folgenden Tabellen geben uns einen Aufschluß über die Einwirkung von Alkalose auf den Kreatin-Kreatininstoffwechsel des menschlichen Körpers.

B. W.

Datum	Urin			
	Menge i.ccm	Spez. Gewicht	Ges. Kreat. i mg	Kreatin i.mg
1. 8.	1000	1016	1030	76
2. 8.	1020	1021	999	153
3. 8.	1200	1018	960	
4. 8.	1300	1019	858	
5. 8.	1350	1018	945	

im Mittel 938 Normalwert 1031

K. E.

Datum	Urin			
	Menge i ccm	Spez. Gewicht	Ges. Kreat. i.mg	Kreatin i.mg
20. 8.	840	1021	672	
21. 8.	680	1021	544	
22. 8.	1200	1020	708	
23. 8.	920	1011	533	
24. 8.	980	1014	617	

im Mittel 615 Normalwert 638

M. E

Datum	Urin			
	Menge i.ccm	Spez. Gewicht	Ges. Kreat. i mg	Kreatin i.mg
17. 8.	1190	1020	904	
18. 8.	1100	1019	1089	
19. 8.	1400	1026	1372	
20. 8.	1480	1020	843	
21. 8.	1083	1027	1083	
22. 8.	1012	1023	1012	

im Mittel 1050 Normalwert 1235

Selbstversuch

Datum	Urin		
	Menge i.ccm	Spez. Gewicht	Ges. Kreatinin i.mg
10. 8.	1400	1028	1848
11. 8.	1650	1026	1831
12. 8.	2350	1024	2538
13. 8.	1730	1025	2162
14. 8.	1430	1026	1979

im Mittel 2071
Normalwert 2135

Wenn wir in dieser Versuchsreihe die Mittelwerte vergleichen, so sehen wir bei sämtlichen Versuchspersonen eine Verminderung der Kreatin-Kreatininausscheidung. Im Selbstversuch sind die Ausscheidungswerte der ersten beiden Versuchstage sogar ziemlich erheblich verringert. Voit hatte angegeben, daß im alkalischen Harn nur Spuren von Kreatinin dagegen viel Kreatin zu finden sei. Kreatin findet sich bei den von mir angestellten Versuchen nur bei B. W. und zwar auch nur in geringer Menge. Die H-Jonenkonzentration des Harnes kann somit für die Kreatinurie nicht verantwortlich gemacht werden. Immerhin wäre es vorstellbar, daß durch die Alkalose der Gewebe eine verringerte Ueberführung von Kreatin in Kreatinin verursacht und damit die Verminderung der Harnkreatininmenge vor allem in meinem Selbstversuch eine Erklärung fände.

Besprechung der Versuchsergebnisse

Wenn wir die von uns gefundenen Versuchsergebnisse betrachten, sehen wir, daß sowohl Adrenalin wie auch Atropin einen Einfluß auf den Kreatin-Kreatininstoffwechsel haben, und zwar erhöhen beide die Gesamtkreatininausscheidung. Während Adrenalin den Sympathikus direkt erregt, führt die Hemmung des Parasympathikus nur indirekt zu einer Tonussteigerung des Sympathikus. Schon Rieẞer, desgl. Pekelharing und van Hoogenhuyze stellten nach Adrenalin eine Vermehrung des Kreatingehaltes der Muskeln fest und Palladin und Tichwinskaja beobachteten nach Adrenalininjektionen eine gesteigerte Kreatininausscheidung beim Kaninchen. Wir konnten, wie unsere Versuche eindeutig zeigen, die von den zuletzt genannten Forschern im Tierexperiment erhobenen Befunde am Menschen bestätigen. Pekelharing und van Hoogenhuyze nahmen an, daß durch Adrenalin eine Tonussteigerung der Muskulatur auf dem Wege über den Sympathikus herbeigeführt würde. Die Tonusfrage ist jedoch in dieser Richtung noch nicht hinreichend geklärt. Jedenfalls kann man aber sagen, daß der Sympathikus Einfluß auf den Kreatin-Kreatininstoffwechsel zu gewinnen vermag. Ein Ueberwiegen der sympathischen Innervation führt zu größerer Kreatininausscheidung mit dem Harn. Wo der Angriffspunkt dieser gesteigerten Innervation ist, können wir aus den Versuchsergebnissen nicht ersehen. Das Atropin scheint außerdem bisweilen eine Kreatinurie hervorrufen zu können.

Bei der Gabe von Diuretin und Coffein konnten wir in unseren Versuchen keine Vermehrung der Gesamtkreatininausscheidung trotz gesteigerter

Diurese feststellen. Dieses zeigt wieder einmal eindeutig, daß die schon von verschiedenen Forschern erhobene Tatsache zu Recht besteht; nämlich daß die Größe der Kreatininausscheidung gänzlich unabhängig von der täglichen Urinmenge ist, und unter normalen Verhältnissen für jedes Individuum eine konstante Größe darstellt.

O. Rieβer und Carlo Brentano kamen bei der Untersuchung über die Entstehung der Kreatinurie zu dem Ergebnis, daß eine Acidose wohl Ursache einer Kreatinurie sein kann, daß sie aber keine unbedingte Folge der Acidose ist. Die Einwirkung der experimentell erzeugten Acidose ist also nicht ganz sicher festzustellen. Die menschliche Pathologie lehrt uns aber an jenen schweren Fällen von Diabetes, die eine hochgradige Acidose zeigen, daß es bei einer starken Acidose konstant zu einem Ausscheiden von Kreatin kommt wie es vor allem Bürger zeigt. Underhill und Baumann erhielten bei Acidose, die sie experimentell durch Injektionen von NH_4Cl erzeugten, eine Kreatinurie. In den von mir angestellten Versuchen ließ sich nur bei B. W. eine geringe Kreatinurie beobachten.

Eine Kreatinurie, die bei Frauen und Kindern als physiologische Tatsache anzusprechen ist konnten Denis und Minot durch Alkaligaben nicht beeinflussen. Rieβer, O. und Carlo Brentano hatten bei experimentell erzeugter Alkalose dasselbe Ergebnis wie bei Acidose, d. h. sie führte nur in einer Reihe von Versuchen zu Kreatinurie. In meinen Versuchen tritt nur einmal bei B. W. auf Natriumbikarbonat eine geringe Kreatinurie ein, doch scheint die bei sämtlichen Versuchspersonen gefundene Verminderung in der Gesamtkreatininausscheidung mit einer gewissen Berechtigung darauf schließen zu lassen, daß die Alkalose der Gewebe den Uebergang von Kreatin in Kreatinin behindert.

Zusammenfassend ist also zu sagen, daß die Veränderung des vegetativen Nervensystem besonders des sympathischen Tonus, einen Einfluß auf den Kreatin-Kreatininstoffwechsel hat, daß aber Umstimmungen im Säurebasenhaushalt von nicht eindeutiger Wirkung auf die Kreatin-Kreatininausscheidung des menschlichen Organismus sind.

Zum Schluß ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Prof. Dr. Schwenkenbecher für die freundliche Ueberlassung des Themas und Herrn Privatdozenten Dr. Eimer für die liebenswürdige Unterstützung bei der Arbeit meinen herzlichsten Dank auszusprechen.

Literaturverzeichnis

1. Behrend, H. und Hopmann, Klin. W o. 1924 S. 2233
2. Behrend, H. und Hopmann Zeitschrift f. d. ges. exper. Med.
3. Beker, T. C. Hoppe-Seylers Zeitschr. 87 S. 21
4. Boer, de Zeitschrift f. Biologie 47 S. 239
5. Brogsitter und Dreyfuß, Arch. f. Exper. Path. u. Pharm. 107 S. 349
6. Bürger, M. u. H. Machwitz, Arch. f. Exper. Path. 74 S. 222
7. Bürger, Verh. deutsch Ges. innere Medizin 1922, S. 480
8. Bürger, M. Hoppe-Seylers, Z. 9, S. 262
9. Denis und Minot zit. bei Neubauer, O. Hdb. der norm. u. path. Physiol.
10. Dußer de Barenne u. Cohen Tervaert, Pflügers Arch. 203 S. 93
11. Folin: zitiert bei Neubauer. Hdb. der norm. u. path. Physiol.
12. Frank und Voit, Zeitschrift f. Biol. 57 S. 161
13. Hahn und Barkan, Zeitschr. f. Biol. 72, S. 305 (1920)
14. Hahn, A. u. G. Mayer, Zeitschr. f. Biol. 78, S. 91
15. Hoogenhuyze, van, u, Verploegh, Hoppe-Seylers Zeitschr. 46, S. 415
16. Jansma, Zeitschr. Biol. 65, S. 376
17. Kuré, Maeda u. Toyama, Zeitschr. f. exper. Med. 26, S. 176
18. Lauritzen, M., Zeitschr. klin. Med. 90, S. 376
19. Lichtwitz: Klinische Chemie
20. Meyer, E., deutsches Arch. für klin. Med. 134, S. 219
21. Myers u. Benedikt, zit. bei Neubauer, Handb. der norm. u. path. Physiol.
22. Neubauer, O., Handb. der norm. u. path. Physiol. Bd. 5
23. Neubauer, O., Münchner med. Wo. 61, S. 857
24. Palmer, W. W., I. H. Means u. I. L. Gamble, zit. bei Neubauer
25. Palladin, biochem. Zeitschr, 136, S. 359
26. Palladin, A. Pflügers Arch. 203, S. 93
27. Palladin u Tichwinskaja, Pflügers Arch. 210, S. 436
28. Palladin, A. u. A. Kudrjawzeff, biochem. Zeitschr. 133, S. 89
29. Pekelharing, C. A. F. u. I. Harking, Hoppe-Seylers Zeitschr. 75, S. 207 (1911)
30. Pekelharing, C. A. F. u. C. I. C. van Hoogenhuyze, Hoppe-Seylers Zeitschr. 64, S. 262 (1910)
31. Paulsson, Lehrb. der Pharmakologie
32. Rießer, O., Arch. exper. Path. 80, S. 183
33. Rießer, O , Hoppe-Seylers Zeitschr. 120, S. 189 (1922)
34. Rießer, O. u. F. Hamann, Hoppe-Seylers Zeitschr. 143, 59 (1925)
35. Rießer, O. u. C. Brentano, Arch. f. exper. Path u. Pharm. 159, S. 381
36. Schönfeld, Pflügers Arch. 191, S. 211 (1921)
37. Shaffer, P. A., zit. bei Neubauer Hdb. der norm. path. Physiol.
38. Underhill, F. P. und E. J. Baumann, zit. bei Neubauer Hdb. der norm. und path. Physiologie

Lebenslauf

Ich, Gerhard Hänel, evangelischer Konfession, wurde am 20. 2. 1908 in Kassel als Sohn des Kaufmanns Martin Hänel geboren. Von 1914 bis 1918 besuchte ich die Volksschule. 1918 trat ich in das Wilhelmsgymnasium zu Kassel ein und bestand dort 1927 die Reifeprüfung. Von Frühjahr 1927 an widmete ich mich in Marburg dem Studium der Zahnheilkunde und bestand am 5. Dezember 1930 das zahnärztliche Staatsexamen. In den Herbstferien und nach dem bestandenen Staatsexamen beschäftigte ich mich mit der vorliegenden Arbeit.

Meine akademischen Lehrer waren:

von Auwers, Böminghaus, Brammer, Dittler, Eimer, Göppert, Gürber, Loebell, Nauck, Pfannenstiel, Rüete, Seidel, Versé, Wiedhopf.